

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
der Freien Universität Berlin, Psychiatrische Klinik II

Direktor: ehm. Prof. Dr. H. Hippus

**SERUMBEGLEITWIRKUNGEN UND
LEBERTOXIZITÄT NEUERER
TRIZYKLISCHER PSYCHOPHARMAKA**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

BARCHEWITZ, CHRISTOPH

Hannover

1971

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik
der Freien Universität Berlin, Psychiatrische Klinik II

Direktor: ehm. Prof. Dr. H. Hippus

**SERUMBEGLEITWIRKUNGEN UND
LEBERTOXIZITÄT NEUERER
TRIZYKLISCHER PSYCHOPHARMAKA**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

BARCHEWITZ, CHRISTOPH

Hannover

Referent: Prof. Dr. med. Hanfried Helmchen

Koreferent: Prof. Dr. med. Helmut Coper

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 15. Juni 1971



INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung.....	3
Literatur.....	4
Material und Methodik	
Entstehung und Besonderheiten des Materials.....	6
Methodisches Vorgehen.....	8
Lebertoxizität.....	9
Begleitwirkungen im Serum.....	13
Untersuchungen und Ergebnisse	
Normbestimmung.....	17
Kasuistik: Lebertoxizität.....	18
Häufigkeitsvergleich.....	21
Begleitwirkungen im Serum	
Neuroleptikum Siegfried SA-124.....	22
Antidepressiva.....	27
Diskussion der Ergebnisse	
Lebertoxizität.....	30
Begleitwirkungen im Serum	
Bilirubin.....	31
Alkalische Phosphatase.....	32
Glutamat-Pyruvat-Transaminase.....	37
Häufigkeitsvergleich und Serumbegleitwirkungen.....	38
Bestimmungsmethode und Serumbegleitwirkungen.....	38
Schlußfolgerungen	
Lebertoxizität.....	39
Begleitwirkungen im Serum.....	41
Zusammenfassung.....	43
Literaturverzeichnis.....	44
Anhang	
Verzeichnis der Abkürzungen.....	47
Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	48
Verzeichnis der Prüfpräparate.....	49



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Zur vollständigen Charakterisierung eines Psychopharmakons und zur Abgrenzung seiner Indikationen gehören auch Kenntnisse seiner somatischen Begleitwirkungen, Nebenwirkungen und Komplikationen. Im Rahmen der klinischen Prüfung einiger Psychopharmaka wird in der vorliegenden Arbeit die Frage untersucht, ob unter Therapie Änderungen von Serummeßwerten auftreten, die auf pharmakogene Leberschädigungen oder auf Serumbegleitwirkungen der Medikation hinweisen.

LITERATUR

Seit der Einführung der trizyklischen Psychopharmaka wird deren Lebertoxizität diskutiert. Als Prototyp kann der Chlorpromazin-ikterus gelten (20, 8): Klinisches Bild, Serumlabilitätsproben, Serumbilirubin und bioptische Befunde (9) sprechen für eine intrahepatische, cholestatische Leberparenchymschädigung. In den meisten Fällen tritt der Ikterus in der 2. - 4. Therapie-woche auf, zur gleichen Zeit, zu der Eosinophilien und Arzneimittellexantheme beobachtet werden; dies macht eine allergische Genese wahrscheinlich (17, 11). Die Häufigkeit des Phenothiazin-ikterus wird mit ca. 1% angegeben (20, 23, 11, 21).

Zunächst waren systematische Untersuchungen der Lebertoxizität methodisch schwierig: Entweder beschränkte man sich auf das klinische Bild und relativ unspezifische Serumbestimmungen (20), die sicher keine vollständigen Resultate brachten, oder man führte Leberbiopsien durch (9), die nicht jedem Patienten zuzumuten sind, schon gar nicht in systematischer Wiederholung. Die Entwicklung der klinischen Enzymologie brachte in dieser Hinsicht wesentliche Verbesserungen. Vor allem die Serum-Transaminasen erlauben seit Einführung von Testkombinationen bei relativ geringem Arbeitsaufwand systematische Bestimmungen, die mit einem hohen Grad an Sicherheit Leberparenchymschäden erfassen: CAFFEY et al. (5, 6) fanden, daß Psychopharmaka die Häufigkeit von pathologischen Werten der Alkalischen Phosphatase (AP) und der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) nicht erhöhen; KRAMP (21) stellte durch systematische Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) unter antidepressiver Therapie bei drei von 149 Patienten pathologische Werte fest; BLOOM (4) benutzte u. a. Messungen der GPT, GOT und AP, um durch psychopharmakologische Langzeittherapie bedingte Leber-

schäden zu erfassen, die er z. T. bioptisch sichern konnte. KEUP (20) stellte 1959 die Forderung auf, daß zum Vergleich des therapeutischen Wertes der Psychopharmaka auch deren unterschiedliche Lebertoxizität herangezogen werden sollte. Mit systematischen Bestimmungen von Serumenzymen ist jetzt möglicherweise eine Methode gegeben, mit der relativ rasch zuverlässige Maßzahlen der Lebertoxizität gewonnen werden können. Bisherige Untersuchungen nach diesem Prinzip wurden mit wechselnden Zielsetzungen und Bewertungskriterien durchgeführt, so daß Vergleiche noch recht unzuverlässig sind. In der vorliegenden Arbeit wird das enzymologische Vorgehen angewandt, um die Lebertoxizität einiger psychopharmakologischer Prüfpräparate in den ersten Therapiewochen zu bestimmen. Außerdem sollen Gesichtspunkte erarbeitet werden, nach denen für weitere Untersuchungen der Lebertoxizität das methodische Vorgehen und die Bewertungskriterien vereinheitlicht werden könnten.

Mit den Arbeiten von HIPPIUS et al. (14, 15, 16, 18, 19) und BENGZON et al. (2) über die AP und die Kreatinphosphokinase wurde die Frage aufgeworfen, ob Änderungen von Serumenzymaktivitäten als Ausdruck der zentralen Wirkungsmechanismen der Psychopharmaka aufgefaßt werden können. Die zum Thema Lebertoxizität durchgeführten Messungen sollen auch unter diesem Gesichtspunkt ausgewertet werden.

MATERIAL UND METHODIK

ENTSTEHUNG UND BESONDERHEITEN DES MATERIALS

Bei der klinischen Erprobung einiger psychopharmakologischer Prüfpräparate wurden vor und während der Medikation die Serumwerte der AP, GPT, GOT, Sorbit-Dehydrogenase (SDH), Gesamt-Bilirubin (GB) und Direkt-Bilirubin (DB) gemessen: die AP im optischen Test nach dem Prinzip von KING/ARMSTRONG - modifiziert von KIRBERGER/MARTINI - und der Arbeitsanweisung von ERDMANN-MÜLLER (10); die übrigen Stoffe in optischen Tests mit den Testkombinationen der Fa. Boehringer Mannheim GmbH (Kennworte: GPT = TC-H-II, GOT = TC-A-II, SDH = TC-N, GB und DB = TC-BI).

Bei den Prüfpräparaten handelt es sich um ein als Neuroleptikum und vier als Antidepressiva angezeigte Pharmaka. Drei von ihnen entsprechen weitgehend bereits eingeführten Präparaten. Die empfohlenen Indikationen sind nach den pharmakologischen Wirkungsspektren und deren Verwandtschaft mit bereits eingeführten Psychopharmaka festgelegt worden. (Näheres in Tab. 16).

An 116 Patienten sollten die Prüfpräparate 30 Tage lang erprobt werden. Serumbestimmungen waren jeweils vor der Medikation und am 10., 20. und 30. Tag vorgesehen. Der planmäßigen Durchführung standen aber erhebliche Schwierigkeiten entgegen. Wenn Komplikationen auftraten, mußte die Medikation abgebrochen werden (WY: Arzneimittalexantheme, MK: exzessive Antriebssteigerungen). Einige Patienten verweigerten die Blutentnahme; andere wurden vorzeitig aus der Klinik entlassen. Die Serumbestimmungen konnten daher nicht immer vollständig vorgenommen

werden. Für die Verwertbarkeit von Krankengeschichten (KG) in der weiteren Bearbeitung galten folgende Kriterien:

Vor und mindestens einmal während der Medikation mußten mindestens die Transaminasen bestimmt sein.

Weitere trizyklische Psychopharmaka durften weder kurz vor noch während der Prüfzeit verordnet sein.

Es mußte in Kauf genommen werden, daß bei dem größten Teil der Patienten zusätzlich andere Pharmaka gegeben wurden: Barbiturate, Paraldehyd, Glutethimid, Benzodiazepine, Chlormethiazol, Analgetika wie Phenylbutazon oder Novaminsulfon, Biperiden und Digoxin. Dadurch bedingte systematische Fehler können aber

		WY	HT	BAY	MK	SA	Summe
In die klinische Erprobung einbezogene Patienten		13	10	14	22	57	116
Nicht zugängliche KG		1	1	1		7	10
Ungenügende Serumbestimmungen wegen:	Komplikationen	2			5		7
	Verweigerung der Blutabnahme		2	1	6	4	13
Ausreichende Serumbestimmungen		10	7	12	11	46	86

Tab. 1: Entstehung der Präparate-Kollektive (Abkürzungen s. Tab. 16).

klein eingeschätzt werden, weil erhebliche qualitative, quantitative und zeitliche Differenzen zwischen den zusätzlich angewendeten Pharmaka bestehen. Von einem Teil der Patienten waren die KG während der Arbeit im Archiv der Klinik nicht zugänglich. So blieben für die eigenen Untersuchungen 86 Patienten (Tab. 1).

Hinsichtlich der Zahl der Patienten je Präparat und deren Alters-, Geschlechts- und Krankheitsverteilung bestehen z. T. erhebliche Unterschiede (Tab. 2). Bei Auswertung und Vergleich der Präparate-Kollektive ist besonders der Unterschied zwischen dem SA-Kollektiv und Kollektiven der Antidepressiva zu beachten.

Aus den KG wurden folgende Daten zusammengestellt: Bestimmungstage und Meßwerte der Serumbestandteile (Enzyme in mU/ml,

		WY	HT	BAY	MK	Antidep.	SA
Krankheiten	Schizophrenien	0	1	0	1	2	38
	Involutionspsychosen	5	0	3	5	13	4
	Hirnorg. Psychosyndr.	1	2	2	2	7	2
	Reaktionen	3	2	4	1	10	2
	Endogene Depressionen	1	2	3	2	8	0
Geschl.	♂	2	3	3	1	9	25
	♀	8	4	9	10	31	21
Alter	≤ 30	0	1	1	1	3	15
	≥ 30	10	6	11	10	37	31

Tab. 2: Geschlechts-, Alters- und Krankheitsverteilung der Präparate-Kollektive. Eine genauere Differenzierung der Krankheitsbilder - z. B. paranoid-halluzinatorisch, depressiv, agitiert - ist im Rahmen dieser Arbeit nicht erforderlich. (Antidepressiva, Hirnorganische Psychosyndrome, Geschlecht)

Bilirubin in mg/100ml), Art und Tagesdosis der jeweiligen Medikation und weitere Merkmale, für die ein möglicher Zusammenhang mit Änderungen der Meßgrößen geklärt werden sollte: Alter und Geschlecht; Nebenwirkungen; Anamnese (psychiatrisch-neurologische und Leber-Gallen-); Krankheit (klinische Abschlußdiagnose); Ausgangslage von Antrieb und Stimmung; Besserung der psychopathologischen Symptomatik.

Die Tage, an denen während der Therapie die Serumwerte bestimmt wurden, wichen durchschnittlich um + 0,75 Tage von den vorgesehenen Terminen ab; 4,7 % der Bestimmungen wichen um mehr als ± 3,0 Tage ab. Um die eigenen Untersuchungen dennoch auf einen konstanten Zeitgang beziehen zu können, werden die Abweichungen vernachlässigt und im folgenden nur noch die vorgesehenen Bestimmungstage angegeben. Die dadurch entstehende Ungenauigkeit ist gering im Vergleich zum 10tägigen Abstand der vorgesehenen Bestimmungstage.

METHODISCHES VORGEHEN

Die Bearbeitung der vorliegenden Daten soll einerseits Aussagen zum Problem der Lebertoxizität der verwendeten Pharmaka bringen; andererseits sollen diskrete Veränderungen der Serum-

meßwerte (Begleitwirkungen) erfaßt und interpretiert werden. Grundsätzlich werden alle Präparate-Kollektive einzeln untersucht, um nicht etwa charakteristische Unterschiede zu übersehen; denn über Gemeinsamkeiten oder Gegensätze der Präparate hinsichtlich der zu untersuchenden Wirkungen kann im voraus auch bei struktureller Verwandtschaft nichts sicheres ausgesagt werden.

LEBERTOXIZITÄT

Der Begriff "Lebertoxizität" wird in dieser Arbeit im qualitativen Sinn gebraucht: Substanzen können direkt durch Angriff am Leberparenchym oder indirekt durch Alteration der Klein-Gallenwege und Cholestase zu einer Schädigung des Leberparenchyms führen. Beide Mechanismen werden für die Genese von Leberkomplikationen durch Psychopharmaka diskutiert. Es scheint zweckmäßig, beide Möglichkeiten in dem einen Begriff zusammenzufassen. So verstanden, ist Lebertoxizität im Sinne von HIPPIUS et al. (19) den somatischen Komplikationen der Pharmakotherapie zuzurechnen (Medikamentwirkungen mit echtem Krankheitscharakter, die bleibende Schäden hinterlassen können, in Ausnahmefällen zu letalem Ausgang führen und immer zum Abbruch der Therapie zwingen).

Der Wert der durchgeführten Serumbestimmungen für die Diagnose einer Leberparenchymschädigung ist folgendermaßen zu beurteilen:

GPT: ist annähernd leberspezifisch, rein zytoplasmatisch; ihre Bestimmung gilt nach SCHMIDT und SCHMIDT (27) als empfindlichste Suchmethode.

GOT: kommt vor allem in Leber und Muskulatur vor, ist in der Zelle ubiquitär; ihre Bestimmung dient zur Sicherung der Leber als Ursache einer GPT-Erhöhung (GPT größer GOT = mittelgradige Zellschädigung der Leber, GOT größer GPT = Muskulatur oder hochgradige Leberzellschädigung (27)).

SDH: ist praktisch leberspezifisch, steigt aber erst bei ausgedehnteren Schäden an (27).

AP: kommt vor allem in den Osteoblasten, der Darmmukosa und den Gallenwegsepithelien vor; im Bereich der Leber kommt es bei entzündlichen oder toxischen Schädigungen der Gallenwegsepithelien zu einer Erhöhung der Serumaktivitäten. Bei Cholangitis und partieller intrahepatischer Cholestase übertrifft i. a. die AP-Erhöhung die Bilirubin-Erhönungen - bei Steinverschlüssen umgekehrt; zur Differenzierung gegenüber osteogenen AP-Erhönungen wäre die Mitbestimmung der Leuzinaminopeptidase wünschenswert gewesen; diese steigt wie die AP bei Schädigung der Gallenwege an, nicht aber bei Osteopathien (30).

Bilirubin: das indirekte Bilirubin steigt im Serum an, wenn das Angebot mehr als verdreifacht ist (praehepatischer Ikterus) oder das funktionsfähige Leberparenchym auf weniger als ein Drittel geschwunden ist. Das direkte Bilirubin steigt bei Störung des Exkretionsmechanismus an (hepatischer Ikterus) oder als Folge des Rückstaus bei Gallengangsverschluß (posthepatischer Ikterus).

Mittelwerte, Streuungen und Normalbereiche der Serummeßwerte ohne Pharmakotherapie (Leerwerte) müssen bekannt sein, um deren Veränderungen unter Medikation berücksichtigen zu können. Nach RICHTERICH (25) sind die Grenzen des Normalbereichs abhängig von der Bestimmungsmethode, dem Labor und den Versuchspersonen; sie müssen also für die jeweils gegebenen Verhältnisse neu berechnet werden. Im vorliegenden Material sind 86 GPT-Leerwerte und unterschiedlich weniger Leerwerte der übrigen Serumbestandteile enthalten. Sie werden zur Normbestimmung herangezogen. Weitere Leerwerte von 24 Patienten, die im selben Zeitraum wie die übrigen Patienten in der II. Psychiatrischen Klinik behandelt wurden, werden hinzugenommen um zuverlässigere Ergebnisse zu erhalten. Die Zusammensetzung des Bestimmungskollektivs zeigt Tab. 3.

Die Übertragbarkeit der berechneten Normwerte auf andere Kollektive ist fraglich. Ausreichend sicher ist aber deren Gültigkeit für das psychiatrische Krankengut, das durchschnittlich zur Prüfung neuer Psychopharmaka an der II. Psychiatrischen Klinik in den Jahren 1966 - 68 herangezogen

Alter	♂	♀	Summe	
10 - 19	2	0	2	
20 - 29	14	8	22	
30 - 39	22	12	34	
40 - 49	4	8	12	
50 - 59	7	15	22	
60 - 69	3	14	17	
70 - 79	0	1	1	
Summe	52	58	110	

Schizophrenien	54
Involutionspsychosen	19
Hirnorg. Psychosyndr.	14
Reaktionen	14
Endogene Depressionen	9
Summe	110

Tab. 3: Alters-, Geschlechts- und Krankheitsverteilung des Normbestimmungskollektivs.

wurde, dem Zeitraum, in dem die hier zu untersuchenden Testserien durchgeführt wurden. Da die Leerwerte nur einfach bestimmt wurden, gehen neben der zwischenindividuellen biologischen Streuung auch die individuelle biologische und die methodische Streuung mit relativ großem Gewicht in die errechneten Streuungen ein. Die Normalbereiche werden sich also größer als bei Mehrfachbestimmung der Leerwerte ergeben. Da die Medikationswerte ebenfalls nur einfach bestimmt wurden, kann für sie angenommen werden, daß aus den einfachen Leerwertbestimmungen berechnete Normalbereiche die verhältnismäßig sicherste Bewertungsgrundlage darstellen.

Die Berechnungen erfolgen nach den bei RICHTERICH (25) beschriebenen Grundsätzen: Ordnung der Einzelwerte von dem kleinsten fortlaufend zum größten, Teilung in wenigstens sechs Klassen gleicher Breite, Auszählung der Klassenhäufigkeiten, Berechnung der prozentualen Klassenhäufigkeiten und der kumulierten prozentualen Klassenhäufigkeiten. Diese werden, wenn symmetrische bis links-asymmetrische Häufigkeitsverteilungen vorliegen, im Wahrscheinlichkeitsnetz mit linearer und logarithmischer Abszissenteilung aufgetragen, um festzustellen, bei welcher Abszissenteilung die aufgetragenen Werte am besten eine Gerade ergeben: bei linearer Abszissenteilung = normale Verteilung, bei logarithmischer Abszissenteilung = log-normale Verteilung. (In Zweifelsfällen ist das entsprechende Verfahren auch mit den Quadratwurzeln oder den Reziproken der Originaldaten durchzuführen (7).) Mittelwert und Streuung werden, je nach Verteilungstyp, mit den originalen oder transformierten Meßwerten berechnet; die Formeln wurden von

CAVALLI-SFORZA (7), S. 38 - 41, übernommen. Als Rechenhilfen dienen Zehnerlogarithmentafel und Rechenschieber.

Problematisch ist die Behandlung von einzelnen Varianten, die außerhalb der Wertehäufung liegen, d. h. von Werten, die durch eine oder mehr Klassen der Klassenhäufigkeiten Null von den übrigen benachbart liegenden Klassen mit Häufigkeiten über Null getrennt sind (Extremwerte). Sie können zufällig entstanden oder pathologisch sein oder auf Meßfehlern beruhen. Zur Klärung wären Kontrollbestimmungen und weitere Diagnostik notwendig. Diese liegen aber nicht vor, weil sie im ursprünglichen Prüfungsplan nicht vorgesehen waren. Um dennoch mit stetigen Verteilungen rechnen zu können, werden Extremwerte auch ohne Klärung ihrer Ursache von der weiteren Berechnung ausgeschlossen. Dieses Vorgehen widerspricht der Empfehlung von RAUEN (24), nach der Extremwerte nur dann zu verwerfen sind, wenn sich bei Berechnung der Streuung ohne diese Werte ergibt, daß deren Abstand zum Mittelwert mehr als das Vierfache der Streuung beträgt; nach RICHTERICH (25) sind Extremwerte dann von der Berechnung auszuschließen, wenn ihr Abstand zur Wertehäufung mehr als drei Klassenbreiten beträgt. Mit diesen Verfahren würden die Grenzen des Normalbereichs also weniger eng ermittelt werden als mit dem hier gewählten Verfahren. Daraus ergibt sich die Gefahr, Werte, die unter Medikation im drei- bis vierfachen Streuungsabstand zum Mittelwert liegen, fälschlich pathologisch zu werten. Praktisch dürfte diese Gefahr aber nicht ins Gewicht fallen, wenn im Einzelfall nur dann von enzymologisch gesicherter Leberschädigung gesprochen wird, wenn die Serumaktivität der GPT über dem vierfachen Streuungsabstand zum Mittelwert liegt und gleichzeitig weitere Leberenzyme (GOT, SDH) pathologische Werte erreichen. Für die übrigen Untersuchungen ist die Verlässlichkeit der Grenzziehung ohnehin von untergeordneter Bedeutung, da es hier in erster Linie auf die relativen Unterschiede zwischen Leer- und Medikationswerten ankommt.

Zur allgemeinen Unterscheidung pathologischer, verdächtiger und normaler Serumwerte wird die bei RICHTERICH (25) angege-

bene Definition übernommen:

$\bar{x} - 2 s$	◀	normal	▶	$\bar{x} + 2 s$
$\bar{x} + 2 s$	◀	verdächtig	▶	$\bar{x} + 3 s$
$\bar{x} + 3 s$	◀	pathologisch	→	

($\bar{x}$ = Mittelwert, s = Streuung).

Die zu erwartende geringe Anzahl von enzymologisch gesicherten Leberschädigungen ist so klein, daß bei den kleinen Stichprobenumfängen keine zuverlässigen und vergleichbaren Häufigkeitsangaben möglich sein dürften. Evtl. läßt sich eine Ersatzgröße gewinnen, indem man die Häufigkeit von Werten oberhalb der Norm vor und während der Therapie vergleicht. Im SA-Kollektiv ($n > 40$) könnten solche Unterschiede mit dem χ^2 -Test auf Signifikanz geprüft werden (Formeln aus CAVALLI-SFORZA (7), S. 55 - 58).

BEGLEITWIRKUNGEN IM SERUM

Geringfügige pharmakogene Änderungen von Serummeßwerten sind nach HIPPIUS et al. (19) den somatischen Begleitwirkungen der Pharmakotherapie zuzurechnen (nur durch spezielle Untersuchungsmethoden erfaßbare Medikamentwirkungen). Es ist anzunehmen, daß die individuellen Änderungen der Konzentrationen und Aktivitäten gering sind im Vergleich zu deren Streuung zwischen den Individuen. RICHTERICH (25) gibt als geeignete Methode, solche Änderungen zu erfassen, die Berechnung der Paardifferenzen an. Ein rationeller Signifikanztest für mittlere Paardifferenzen in kleinen Stichproben ist der verteilungsfreie Rangvorzeichentest nach WILCOXON. Für alle gemessenen Serumbestandteile werden je Präparat die Differenzen zwischen Leer- und Medikationswerten gebildet (0/10, 0/20 und 0/30). Bewertungsgrundlagen sind in erster Linie der Grad der Sicherheit (Signifikanzschranken: $p = 0,10$ und $p = 0,02$) und in zweiter Linie das Ausmaß einer Änderung (ausgedrückt in % der Leerwertstreuung); Sicherheit und Ausmaß einer Änderung machen deren Intensität aus.

Die am SA-Kollektiv gewonnenen Befunde sollen als Bezugssystem für die kleineren Präparatekollektive dienen. Den Kern der Untersuchungen bilden daher die Serumwerte des SA-Kollektivs. Wegen des relativ großen Umfanges sind hier die deutlichsten Änderungen zu erwarten. Darüberhinaus kann das Kollektiv aufgrund der registrierten Daten in Merkmalsgruppen aufgegliedert werden. Ein Vergleich der Intensitäten pharmakogener Serumänderungen in einzelnen Merkmalsgruppen müßte mögliche Zusammenhänge zwischen Merkmal und Ausprägung der Meßwertänderung mehr oder weniger wahrscheinlich machen. Neben der Teilung nach Alter und Geschlecht wird die Merkmalsgruppierung in erster Linie entsprechend den Befunden von HIPPIUS et al. (14, 15, 16, 18) vorgenommen. Dadurch kann geprüft werden, ob sich Zusammenhänge zwischen psychischen Wirkungen (zentralen Wirkungsmechanismen (18)) und Änderungen der hier untersuchten Serumbestandteile unter Psychopharmakotherapie so weit sichern lassen, daß von differenzierteren Untersuchungen in derselben Richtung tatsächlich Aufschlüsse über Wirkungsmechanismen zu erwarten wären.

Die Aufgliederung des SA-Kollektivs nach verschiedenen Merkmalen ist nur insoweit sinnvoll, als annähernd gleich große, vergleichbare Gruppen entstehen. Bei 38 schizophrenen Syndromen, 4 Involutionspsychosen, 2 Hirnorganischen Psychosyndromen und 2 reaktiven Störungen ist eine Trennung nach dem Morbus nicht zweckmäßig. Da nur 4 von 46 Patienten eine positive Leber-Gallen-Anamnese haben, kann auch deren Möglichkeit einer Beeinflussung der Medikationswerte nicht geprüft werden. Eine Teilung des Kollektivs ist nach folgenden Gesichtspunkten möglich:

Geschlecht (G): ♂ - ♀

Alter (A): weniger als 30 Lebensjahre (< 30) - mehr als und gleich 30 Lebensjahre ($\geq$ 30); nur bei dieser Grenze ist die Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen annähernd gleich (8 : 6 und 17 : 15).

Nebenwirkungen (NW): sind nach HIPPIUS et al. (19) dem Untersucher auffallende und/oder den Patienten störende i. a. ungefährliche Medikamentenwirkungen. Verglichen werden

Patienten ohne Nebenwirkungen (NW -) mit Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten (NW +): 15mal zentrale und periphere vegetative Störungen, 10mal störende Sedation, 6mal extrapyramidal-motorische Störungen. Die Nebenwirkungen traten zwischen dem 3. und 13. durchschnittlich am 8,3. Therapietag auf.

Therapieerfolg (TE): Therapieerfolg meint eine unter Medikation eintretende deutliche Besserung des psychopathologischen Bildes (TE +). Die übrigen Patienten ohne Besserung werden zu einer Vergleichsgruppe zusammengefaßt (TE -). Eine kausale Differenzierung der Therapieerfolge ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich; dennoch müßten sich wenigstens Hinweise auf eine Korrelation ergeben, falls tatsächlich irgendwelche Zusammenhänge bestehen.

Dosis (Do): Ein Maß der Dosis ist wegen des Wechselns der Tagesdosen schwer zu gewinnen. Das vernünftigste ist noch, die Menge der Tagesdosen bis zum jeweiligen Bestimmungstag zu addieren und auf Dauer der Medikation und Ausgangskörpergewicht zu beziehen (mg/d.kg). Diese Dosierungswerte werden je Bestimmungstag so geteilt, daß drei Vergleichsgruppen etwa gleichen Umfanges entstehen (Tab. 4).

Dosierungsgruppen	Dosierungswertgrenzen (mg/d.kg)			Therapietag
	10.	20. und 30.		
-x	0,955 - 2,955	1,455 - 3,455		
Do -y	2,955 - 3,955	3,455 - 4,455		
-z	3,955 - 5,955	4,455 - 8,455		

Tab. 4: Dosierungsgruppen des SA-Kollektivs (x = niedrig, y = mittel, z = hoch).

AP-Ausgangswert (AW): Mit der Aufteilung des Kollektivs in drei etwa gleich große Gruppen verschiedener AP-Ausgangs-

Ausgangswertgruppen	Ausgangswertgrenzen (mU/ml)	
	-a	-b
AW	14,0 - 34,0	34,0 - 42,0
	-c	42,0 - 104,0

Tab. 5: AP-Ausgangswertgruppen im SA-Kollektiv (a = niedrig, b = mittel, c = hoch).

werte wird die Beobachtung von HIPPIUS et al. (18) aufgegriffen, daß es nach hohen Ausgangswerten

im Gegensatz zu mittleren und niedrigen zunächst zu einer Senkung des AP-Serumspiegels käme. Es soll geklärt werden, inwieweit sich diese Beobachtung bestätigen läßt und Änderungen der AP bestimmte Ausgangswerte voraussetzen (Tab. 5).

UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

NORMBESTIMMUNG

	AP	GPT	GOT	SDH	GB	DB	IB
	(mU/ml)				(mg/100ml)		
Koll. ges. red.	97 95	110 108	110 105	83 76	95 89	53 52	53 53
Vert. lg nor.	+	+	+	+	+	+	+
Mitw. lg $\bar{x}$ $\bar{x}$	1.596 39,45	0.690 4,893	0.836 6,856	0,482	0.73-1 0,539	0,263	0,325
Str. $\pm$ lg s $\pm$ s	$\pm$ 0,149 +16,14 -11,46	$\pm$ 0,219 +3,217 -1,940	$\pm$ 0,173 +3,358 -2,254	$\pm$ 0,254	$\pm$ 0,176 +0,268 -0,180	$\pm$ 0,126	$\pm$ 0,143
Norm. +2s -2s	78,34 19,86	13,44 1,732	15,21 3,086	(0,99) ...	1,209 0,240	0,515 0,011	0,611 0,039
Path. +3s	110,4	22,25	22,67	(1,24)	1,600	0,641	0,754

Tab. 6: Mittelwerte, Streuungen und Normalbereiche der Leerwerte (Kollektiv, gesamt, reduziert, Verteilung, lg = logarithmisch, normal; Mittelwert; Streuung; Normalbereich; Grenze zum Pathologischen).

Die Ergebnisse der Normberechnungen sind in der Tab. 6 zusammengestellt. Außerhalb der Werterhäufung liegende Varianten (Extremwerte) sind vom Ausgangsmaterial (Gesamt-Kollektiv) abgezogen (Reduziertes Kollektiv). Die relativ meisten Werte mußten aus dem SDH-Kollektiv eliminiert werden. Dies scheint an der erheblichen methodischen Fehlerbreite bei der Bestimmung niedrigen SDH-Aktivitäten zu liegen. Auch im reduzierten SDH-Kollektiv verbleiben deutliche Unstetigkeiten, so daß hier die Entscheidung über den Verteilungstyp am unsichersten ist. Die obere Grenze der Norm kann deshalb nur mit Einschränkung angegeben werden, die untere gar nicht. Bei logarithmischen Verteilungen sind die Mittelwerte und Streuungen

logarithmisch und linear angegeben; die Grenzen des Normalbereichs und der Grenzwert vom verdächtigen zum eindeutig pathologischen Bereich sind nur linear aufgeführt. Die obere Normgrenze der GPT stimmt mit einigen Meßwerten überein; gerechnet werden sie im Häufigkeitsvergleich von Werten oberhalb der Norm zu den verdächtigen Werten.

KASUISTIK: LEBERTOXIZITÄT

In 3 von 86 Verläufen kam es unter Medikation zu Anstiegen der GPT-Aktivitäten auf Werte, deren Abstand zum Mittelwert mehr als das Vierfache der Streuung betrug (Werte über 36,92 mU/ml); im Prüfungszeitraum erhielten die drei Patienten keine anderen Medikamente. Zweifelsfälle, in denen die GPT unter Medikation auf maximale Werte im drei- bis vierfachen Streuungsabstand zum Mittelwert anstieg, waren nicht zu beobachten.

I) WY (KG-Nr. 813/1967): 62jährige Frau. Involutionsdepression bei labiler Hypertension und Herzinsuffizienz. Vorgeschichte: seit 13 Jahren mehrfach Phasen einer endogenen Depression; eine bisher unbehandelte, nicht mehr aktive Lues muß angenommen werden. Bei Aufnahme liegen die GPT-, GOT- und SDH-Aktivitäten im verdächtigen Bereich; eine toxische Vorschädigung der Leber kann nicht ausgeschlossen werden.

Therapie: WY einschleichend bis 180 mg/d.

Verlauf: Am 10. Tag sind alle registrierten Serumwerte eindeutig pathologisch. Daraufhin wird WY abgesetzt. Die Werte fallen rasch wieder und steigen auch unter der folgenden Imipramintherapie über Monate nicht wieder an. Die Transaminasen- sind rascher normalisiert als die AP- und SDH-Aktivitäten; vielleicht beruht dies auf den unterschiedlichen Serum-Halbwertszeiten.

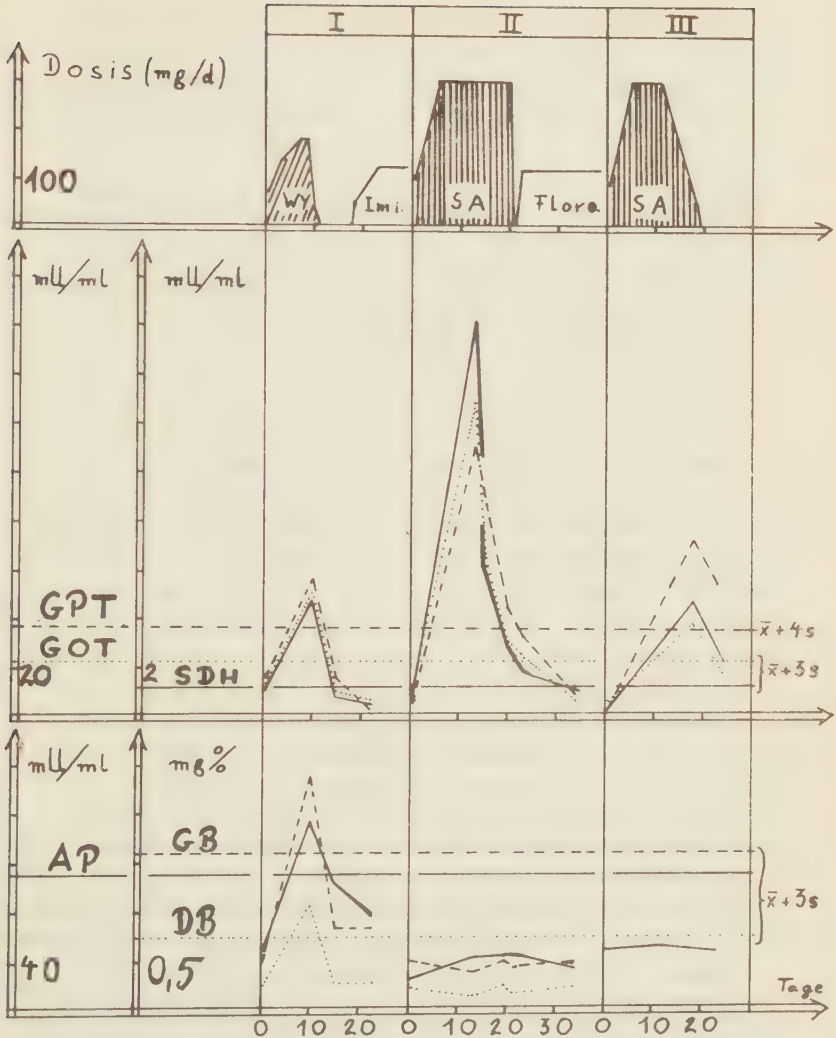


Abb. 1: Pathologische Verläufe. I) Wyeth WY-3263 (KG-Nr. 813/1967). II) Siegfried SA-124 (KG-Nr. 249/1967). III) Siegfried SA-124 (KG-Nr. 446/1967). (Imipramin, Floropipamid; Enzyme in mU/ml, Bilirubin in mg/100ml.)

Interpretation: Der Verlauf spricht für eine mittelabhängige Gallenwegsschädigung mit partieller Cholestase und Leberparenchymschaden (indirekte Lebertoxizität). Die rasche Normalisierung der Werte nach Absetzen der Prüfmedikation und die folgende Symptombefreiheit machen ein zufälliges Zusammentreffen oder eine etwaige Aktivierung luischer Prozesse unwahrscheinlich. Evtl. disponiert eine luische Vorschädigung zur Leberschädigung durch WL (Abb.1/I)

- II) SA (KG-Nr. 249/1967): 23jähriger Mann. Erster Schub einer Schizophrenie. Seit einigen Wochen Alkoholabusus. Alle Ausgangswerte im Bereich der Norm.

Therapie: SA einschleichend bis 300 mg/d.

Verlauf: Am 13. Tag sind die Transaminasen- und SDH-Aktivitäten stark pathologisch. Danach fallen die Werte kontinuierlich ab; Umsetzen der Medikation auf Floropipamid hat darauf keinen Einfluß. Nach 21 Tagen liegen alle Werte, abgesehen von einer unbedeutenden Erhöhung der SDH, im Bereich der Norm.

Interpretation: Auf die Gesamtleber bezogen, spricht der Verlauf für eine geringe, unter Therapie reversible, Parenchymschädigung; auf die Leberzelle bezogen, für eine irreversible Schädigung (hohe SDH, GOT höher als GPT). Da weder aus der Anamnese noch aus dem weiteren Verlauf eine chronifizierte Leberschädigung ersichtlich ist, ist die medikamentöse Genese wahrscheinlich. Eine lineare Beziehung besteht aber nicht zwischen Medikation und Serumaktivitäten: sie fallen bei konstanter Dosierung wieder ab, die Transaminasen allerdings langsamer als es ihrer Serum-Halbwertszeit von 2 - 3 Tagen (HESS (12)) entspräche. Es gibt zwei Möglichkeiten dies zu erklären: entweder adaptiert sich das primär empfindliche Parenchym an SA im Laufe der Medikation, oder ein Teil der Parenchymzellen ist empfindlicher gegen SA und geht zugrunde; wenn das Parenchym adaptiert ist oder die empfindlichen Zellen ausgemauert sind, normalisiert sich die Gesamtabsterberate der Leberzellen allmählich und die

Serumaktivitäten kehren zur Norm zurück (Abb. 1/II).

III) SA (KG-Nr. 446/1967): 18jähriger Mann. Infantil-retardierte, neurotische Persönlichkeit. Ausgangswerte im Bereich der Norm. Bilirubin wurde nicht systematisch registriert.

Therapie: SA einschleichend bis 300 mg/d, ausschleichend abgesetzt.

Verlauf: Transaminasen- und SDH-Aktivitäten steigen bei normaler AP bis zum 18. Tag auf eindeutig pathologische Werte. Nach dem Absetzen fallen die Werte rasch, die Transaminasen langsamer als es ihrer Serum-Halbwertszeit entspräche.

Interpretation: Wahrscheinlich wirkt SA auch in diesem Fall direkt lebertoxisch. Die Schädigung ist nach Absetzen der Medikation reversibel. Ein Einfluß durch die Dosis ist nicht feststellbar. Nach dem Verhältnis der Transaminasen zueinander und den absoluten Werten ist die Schädigung insgesamt und auf die Zelle bezogen noch geringer als in Fall II (Abb. 1/III).

HÄUFIGKEITSVERGLEICH

Die Änderungen der Häufigkeit von Serumwerten oberhalb der Norm sind nur beim SA-Kollektiv deutlich. Die antidepressiv behandelten Stichproben sind zu klein, als daß mit dieser Methode pharmakogene Änderungen erfaßt werden könnten.

Tab. 7 zeigt die Ergebnisse des SA-Kollektivs. Die GPT-Aktivitäten liegen unter der Medikation rund doppelt so häufig oberhalb der Norm. Die Prüfung mit dem χ^2 -Test ergibt keine Signifikanz. Die übrigen Serumbestandteile zeigen weder gleichsinnige noch wesentliche andere Änderungen.

Die GPT-Resultate widersprechen nicht den bei pathologischen

	relative Häufigkeit				prozentuale Häufigkeit			
	0	10	20	30	0	10	20	30
AP	1/46	1/39	1/45	0/43	2	3	2	0
GPT	3/46	6/39	6/45	5/43	7	15	13	12
GOT	3/46	3/39	4/45	3/43	7	8	9	7
SDH	3/22	1/18	4/13	0/11	14	6	31	0
GB	3/44	0/37	1/42	0/41	7	0	2	0

Tab. 7: Häufigkeit von Werten oberhalb der Norm im SA-Kollektiv. (0 = Leerwert; 10, 20 und 30 = Therapietage)

SA-Verläufen erhobenen Befunden. Da GOT- und SDH-Aktivitäten sich nicht entsprechend ändern, ist allerdings eher anzunehmen, daß der GPT-Befund durch unspezifische intravasale SA-Wirkungen bedingt ist (vgl. Kap. "Diskussion!").

BEGLEITWIRKUNGEN IM SERUM

NEUROLEPTIKUM SIEGFRIED_SA-124

	0/10				0/20				0/30				m. %
	n	n'	$\bar{\Delta x}$	10^{p_2}	n	n'	$\bar{\Delta x}$	10^{p_2}	n	n'	$\bar{\Delta x}$	10^{p_2}	
AP	39	39	3,56		45	45	3,49	+	43	42	5,54	++	20
GPT	39	24	3,18		45	29	3,58		43	34	1,25		
GOT	39	27	2,19		45	32	1,59		43	31	0,15		
SDH	18	17	0,55		14	12	0,66		11	9	0,01		
GB	37	36	-0,24	++	42	42	-0,22	++	41	40	-0,16	++	54
DB	20	20	-0,12	++	22	22	-0,14	++	19	19	-0,13	++	57
IB	20	20	-0,13	++	22	21	-0,13	++	19	18	-0,08	++	47

Tab. 8: Paardifferenzen und Wilcoxonstest im SA-Kollektiv.

(m. % = maximale Abweichung in % der Leerwertstreuung, $\bar{\Delta x}$ = mittlere Paardifferenzen, n = Stichprobenumfang, n' = Anzahl der Differenzen ungleich Null, p = Signifikanz auf dem 10 % und dem 2 % Niveau.)

Zunächst soll geklärt werden, ob sich die Serumwerte durchschnittlich im Sinne von Begleitwirkungen ändern. Die mittleren Paardifferenzen und die Ergebnisse des Wilcoxontests sind in Tab. 8 zusammengestellt. Bei der AP fällt eine bis zum 30. Tag an Intensität zunehmende Steigerung auf. Sämt-

liche Bilirubinkonzentrationen sinken unter Medikation signifikant ($p < 0,02$); das Ausmaß der Senkung scheint zum 30. Tag hin abzunehmen. Von den Leberenzymen (GPT, GOT, SDH) zeigt die GPT am 20. Tag den relativ deutlichsten Anstieg.

AP, GPT und Bilirubin zeigen in der Übersicht die auffallendsten Änderungen. Für sie ist zu klären, inwieweit einzelne Merkmalsgruppen das Serumverhalten modifizieren. Als Beispiel werden die Paardifferenzen vom Leerwert zum 20. Tag untersucht (hier sind der Anstieg der GPT und die Zahl der Patienten am größten). Tab. 9 zeigt die Ergebnisse: Die AP-Anstiege

	AP			GPT			GB		
	n=n'	$\bar{\Delta x}$	10^{p2}	n n'	$\bar{\Delta x}$	10^{p2}	n=n'	$\bar{\Delta x}$	10^{p2}
ges.	45	3,49	+	45 29	3,58		42	-0,29	++
♂	25	3,34		25 18	3,94		23	-0,17	++
♀	20	3,68		20 11	3,14		19	-0,27	++
< 30	14	-1,87		14 10	8,87	+	14	-0,17	+
≥ 30	31	5,91	+	31 19	2,58		28	-0,24	++
NW -	27	-0,60		27 18	3,57		25	-0,12	++
NW +	14	3,00	++	14 9	3,68		13	-0,31	++
TE -	17	2,86		17 11	7,78	+	17	-0,21	++
TE +	28	3,90		28 18	1,47		25	-0,22	++
Do-x	17	0,57		17 11	3,56		16	-0,24	++
Do-y	16	4,06		16 8	6,00		15	-0,19	+
Do-z	12	8,05	+	12 10	0,56		11	-0,22	++
m. %	33			171			70		

Tab. 9: Abhängigkeit der Serumänderungen von verschiedenen Merkmalsgruppen im SA-Kollektiv, vom Leerwert zum 20. Therapietag (0/20).

sind beim Auftreten von Nebenwirkungen am ausgeprägtesten ($p < 0,02$). Höhere Dosierung und höheres Alter scheinen die Anstiege zu begünstigen. Vergleichsweise geringen Einfluß haben das Geschlecht und der Therapieerfolg. Die Intensität der GPT-Anstiege ist in den Gruppen "niedriges Alter" und "kein Therapieerfolg" am größten ($p < 0,10$). In den übrigen Gruppen kommt es zu keinen nennenswerten GPT-Änderungen. Bilirubin fällt in allen Gruppen signifikant. Daß die Senkung bei "niedrigem Alter" und "mittlerer Dosierung" im Gegensatz zu den übrigen Gruppen nur mit 10 % Irrtumswahrscheinlichkeit gesichert werden kann, ist vermutlich zufällig bedingt; jeden-

falls könnten daraus keine vernünftigen Schlüsse gezogen werden.

Die auffällige Verknüpfung von AP-Erhöhungen mit dem Auftreten von Nebenwirkungen soll näher untersucht werden; dabei ist gleichzeitig die Ausgangswertgruppierung vorzunehmen. Tab. 10 zeigt: Am 10. Tag sind nur die Aktivitäten in der Gruppe mit

	0/10			0/20			0/30			m. %
	n=n'	$\bar{\Delta x}$	$10^{\text{P}2}$	n=n'	$\bar{\Delta x}$	$10^{\text{P}2}$	n n'	$\bar{\Delta x}$	$10^{\text{P}2}$	
ges.	39	3,38		45	3,49	+	43 42	5,53	++	20
♂	18	3,35		25	3,35		22 22	7,08	++	26
♀	21	3,40		20	3,68		21 20	3,94		
≤ 30	12	1,93		14	-1,87		11 11	1,02		
≥ 30	27	4,04		31	5,91	+	32 31	7,10	++	26
NW -	21	2,50		27	-0,60		24 23	4,50		
NW +	15	4,25		14	9,00	++	15 15	8,73	++	33
TE -	12	1,56		17	2,86		13 13	4,27		
TE +	27	4,19		28	3,90		30 29	6,11	++	22
Do-x	15	0,59		17	-0,57		11 11	2,28		
Do-y	14	5,78		16	4,06		16 15	8,70	++	32
Do-z	10	4,19		12	8,05	+	16 16	4,56		29
AW-a	16	8,82	++	17	7,70	+	16 15	12,10	++	44
AW-b	11	1,59		14	1,34		14 14	1,57		
AW-c	12	-2,22		14	0,53		13 13	1,72		

Tab. 10: Merkmalsabhängigkeit und Zeitgang der AP-Änderungen im SA-Kollektiv.

niedrigen Ausgangswerten signifikant ($p < 0,02$) erhöht. Am 20. Tag sind die größten Anstiege nach dem Auftreten von Nebenwirkungen zu beobachten. Dem ist die Abhängigkeit von "höherem Alter", "niedrigen Ausgangswerten" und "hohen Dosierungen" nachgeordnet ($p < 0,10$). Am 30. Tag ist die AP in folgenden Gruppen signifikant ($p < 0,02$) angestiegen: "niedrige Ausgangswerte", "Nebenwirkungen", "mittlere Dosierung", "höheres Alter", "männliches Geschlecht". Aus diesen Befunden ist zu schließen: insgesamt nehmen die AP-Anstiege bis zum 30. Tag an Intensität zu. Im Vordergrund steht die Abhängigkeit von niedrigen Ausgangswerten und Nebenwirkungen. Zur Dosierung besteht - wenn überhaupt - dann sicher keine lineare Beziehung.

Aus den Ergebnissen in Tab. 10 ergibt sich die Frage, inwieweit Geschlechts-, Alters-, Therapie- und Dosierungsmerkmale unabhängig von den unterschiedlichen Überlagerungen mit niedrigen Ausgangswerten oder Nebenwirkungen die pharmakogenen AP-Änderungen modifizieren. Um dies zu klären, werden die AP-Änderungen für die fraglichen Merkmalsgruppen, die um Patienten mit niedrigen Ausgangswerten und/oder Nebenwirkungen vermindert sind, berechnet (Tab. 11): "Hohe

		0/10			0/20			0/30			m. %
		n=n'	$\bar{\Delta x}$	10^{p2}	n=n'	$\bar{\Delta x}$	10^{p2}	n=n'	$\bar{\Delta x}$	10^{p2}	
ohne NW + und ohne AW-a	♀	8	-3,90		14	-3,93		12	2,24		
		6	-0,97		6	1,05		6	-4,44		
	< 30	6	-9,55		8	-8,24		6	-0,01		
	≥ 30	8	2,99		12	1,42		12	0,23		
	TE -	5	-5,05		9	-2,25		7	0,92		
	TE +	9	-1,42		11	-2,61		11	-0,39		
	Do-x	6	-8,53		8	-8,60		5	-4,40		
	Do-y	3	-3,77		6	-0,95		7	3,35		
	Do-z	5	4,71	+	6	4,23		6	0,12		17

Tab. 11: AP-Änderungen in SA-Merkmalgruppen nach Ausschluß niedriger Ausgangswerte und Nebenwirkungen.

Dosierung" zeigt am 10. Tag einen schwach signifikanten AP-Anstieg ($p < 0,10$); da an den übrigen Tagen keine deutlichen AP-Steigerungen zu sehen sind, läßt sich zur Dosisabhängigkeit allenfalls feststellen, daß für eine meßbare Steigerung während der ersten 30 Tage eine Mindestdosierung im Bereich zwischen 4 und 6 mg/kg.d erforderlich sein könnte. Genauere Aussagen sind wegen der kleinen Kollektive nicht möglich. In den anderen Merkmalsgruppen sind nach Ausschluß von Nebenwirkungen und niedrigen Ausgangswerten keine signifikanten Änderungen der AP-Aktivitäten mehr zu beobachten.

Um die Bedeutung von Nebenwirkungen und die von niedrigen Ausgangswerten für AP-Steigerungen gegeneinander abzuwägen, werden die Steigerungen in der Gruppe "NW +" ohne die "AW-a"-Patienten und in der Gruppe "AW-a" ohne die "NW +"-Patienten berechnet. Tab. 12 zeigt, daß am 10. und 30. Tag die Abhängigkeit von niedrigen Ausgangswerten im Vordergrund steht, während am 20. Tag die Abhängigkeit von Nebenwirkungen vorherrscht.

		0/10			0/20			0/30				
		n=n'	$\overline{\Delta x}$	10^{p2}	n=n'	$\overline{\Delta x}$	10^{p2}	n	n'	$\overline{\Delta x}$	10^{p2}	m. %
AW-a	ohne NW +	10	10,29	+	11	7,25		10	9	10,50	+	36
NW +	ohne AW-a	9	3,32		8	9,34	+	9	9	4,68		34

Tab. 12: Differenzierung der AP-Änderungen bei niedrigen Ausgangswerten und Nebenwirkungen.

Die AP-Anstiege sind insgesamt und innerhalb der Gruppe mit niedrigen Ausgangswerten am 30. Tag am ausgeprägtesten.

Aufgrund der eigenen Ergebnisse soll die Hypothese von HIPPIUS et al. (14, 15, 16, 18), daß Serumänderungen mit zentralen Wirkungsmechanismen zusammenhängen könnten, nachgeprüft werden. Um die Befunde in dieser Richtung abzurunden, wurde das Material darauf geprüft, ob niedrige Ausgangswerte besonders häufig oder besonders selten gemeinsam mit bestimmten Merkmalen der Patienten auftreten. Dazu wurden Antrieb und Stimmung in vier Qualitäten unterschieden: gehoben, gesenkt, dissoziiert-wechselnd, normal. Die Auszählung ergab keine signifikanten Verbindungen mit einer dieser Qualitäten. Ebenso ließ sich kein Zusammenhang mit bestimmten Formen schizophrener Syndrome oder mit Geschlechts-, Alters- und Gewichtsklassen feststellen.

Zusammengefaßt sind folgende Serum-Begleitwirkungen im SA-Kollektiv wesentlich:

Bilirubin: sämtliche Bilirubinfraktionen fallen unter Medikation signifikant ($p < 0,02$).

GPT: steigt unter Medikation leicht an, am 20. Tag in der Patientengruppe mit weniger als 30 Lebensjahren signifikant ($p < 0,10$).

AP: steigt mit der Medikationsdauer zunehmend an, signifikant am 20. ($p < 0,10$) und am 30. Tag ($p < 0,02$). Besonders ausgeprägt sind die Anstiege bei Patienten mit niedrigen Ausgangswerten am 10. und 30. Tag ($p < 0,02$) und nach dem Auftreten von Nebenwirkungen am 20. Tag ($p < 0,02$). Die übrigen Faktoren beeinflussen die AP-Änderungen nicht sicher.

ANTIDEPRESSIVA

		0/10				0/20				0/30				m. %			
		n	n'	$\overline{\Delta x}$	10^{p2}	n	n'	$\overline{\Delta x}$	10^{p2}	n	n'	$\overline{\Delta x}$	10^{p2}				
HT	AP	6	6	4,72		6	6	3,03						39			
	GPT	6	6	-1,12		6	4	-1,87									
	GOT	6	6	-2,24		6	5	-2,16	+								
	GB	5	5	0,01		6	6	-0,08									
WY	AP	9	9	21,58	+	+	6	6	10,47					78			
	GPT	10	8	5,14			6	6	4,85	+				94			
	GOT	10	8	4,26			6	6	5,97	+				106			
	GB	10	10	-0,01			6	6	-0,16								
BAY	AP	9	9	6,86	+		12	12	10,81	+	+			39			
	GPT	9	6	2,49			12	8	1,49					32			
	GOT	9	6	0,25			12	11	1,12								
	GB	9	9	-0,14			11	11	-0,14	+	+						
MK	AP						9	8	7,77	+	+	7	7	21,99	+	+	80
	GPT						10	9	2,02			9	5	1,74			33
	GOT						10	7	0,90			9	6	-0,27			
	GB						10	10	-0,08			9	9	-0,14	+	+	

Tab. 13: Paardifferenzen und Wilcoxon-test bei den Antidepressiva.

Der geringe Umfang der antidepressiv behandelten Kollektive gestattet nur eine Übersichtsberechnung des Serumverhaltens. Die mittleren Paardifferenzen und die Ergebnisse des Wilcoxon-tests sind in Tab. 13 zusammengestellt.

Ein Vergleich der Präparate nach ihren Serumwirkungen ist problematisch wegen der unterschiedlichen Zusammensetzung der Kollektive. In Abb. 2 ist der relative Anteil wesentlicher Faktorengruppen an den Präparate-Kollektiven schematisch dargestellt. Im Folgenden wird versucht, trotz der verschiedenen Zusammensetzung der Kollektive substanzbedingte Unterschiede zwischen den Serumbegleitwirkungen der Medikationen herauszuarbeiten.

Zunächst soll die Annahme gemacht werden, daß die Antidepressiva prinzipiell gleiche Serumänderungen hervorrufen wie SA; dann müßten die Unterschiede der Serumwirkungen durch ent-

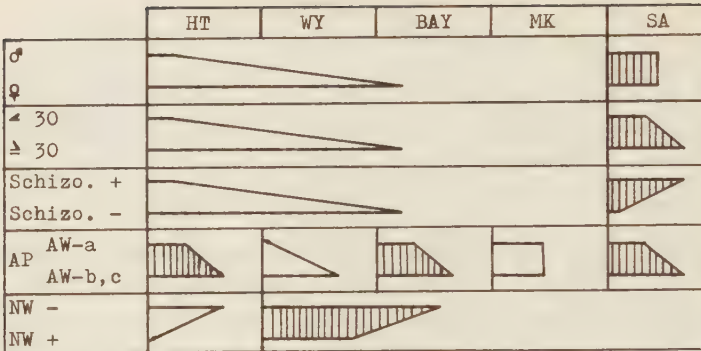


Abb. 2: Relative Verteilung einzelner Merkmalsgruppen in den Präparate-Kollektiven; genauere Angaben in Tab. 2.
(Schizo. + = schizophrene Syndrome, Schizo. - = nicht-schizophrene Syndrome)

sprechend unterschiedliche Verteilung der für das Auftreten solcher Wirkungen bedeutsamen Merkmale in den einzelnen Präparate-Kollektiven erklärt werden können:

- GB: da bei SA keine Faktorenabhängigkeit festzustellen ist, müßten die Bilirubinänderungen gleich sein. BAY und MK bewirken ähnliche aber nicht so regelmäßige Senkungen wie SA (signifikant am 20. und 30. Tag, $p < 0,02$). Unter WY und HT kommt es zu keinen signifikanten Änderungen.
- GPT: müßte unter Antidepressiva leicht aber geringer als unter SA ansteigen. Dies trifft für BAY und MK annähernd zu. Unter WY kommt es zu intensiveren Anstiegen ($p < 0,10$) und unter HT zu Senkungen.
- AP: unter HT müßten die Anstiege wegen des gleichen Anteils an niedrigen Ausgangswerten und des Fehlens von Nebenwirkungen gleich oder etwas geringer als unter SA sein; sie sind aber wesentlich geringer. - Unter WY müßte es wegen des gleichen Anteils an Nebenwirkungen und des Fehlens von niedrigen Ausgangswerten zu geringeren Anstiegen kommen; zum 10. Tag tritt aber eine steile Anstiegssacke auf ($p < 0,02$). - BAY müßte wegen des gleichen Anteils an niedrigen Ausgangswerten und Nebenwirkungen gleich große Anstiege bewirken; tatsächlich steigt die AP rascher und intensiver an. - Unter MK müßten die Anstiege wegen des größeren Anteils an niedrigen Ausgangs-

werten und des gleichen Anteils von Nebenwirkungen größer sein; sie sind aber noch intensiver als die Anstiege in der "AW-a"-Gruppe des SA-Kollektivs (also ausgeprägter, als nach der individuellen Zusammensetzung zu erwarten wäre).

Die Änderungen durch MK und BAY bestätigen die oben gemachte Annahme noch am ehesten; diejenigen durch WY und HT lassen sich unter dieser Annahme dagegen nicht erklären. Die Abhängigkeit von den Krankheitsverteilungen ist offenbar gering, wenn man die unterschiedlichen Serumwirkungen von BAY, MK und SA einerseits und von WY oder HT andererseits betrachtet; andernfalls müßten die Serumänderungen in antidepressiv behandelten Kollektiven sich mehr ähneln und die Unterschiede zum SA-Kollektiv regelmäßiger und deutlicher sein.

Die Überlegungen deuten also auf strukturelle Abhängigkeit der pharmakogenen Serumänderungen hin, insofern, als deren Muster unter trizyklischen Psychopharmaka vom klassischem Typ (SA, BAY, MK) einander ähneln und verschieden sind von denen unter trizyklischen Psychopharmaka mit stärker modifizierter Ringstruktur (WY, HT).

DISKUSSION

LEBERTOXIZITÄT

WY führte bei 6 von 12 Patienten zu Arzneimittalexanthemen, in einem Fall kombiniert mit leichter Gallenwegsschädigung, Cholestase und Leberparenchymschädigung, die nach Absetzen der Therapie reversibel waren. Dies deutet auf den gleichen Mechanismus, der i. a. für die Entstehung des Chlorpromazin-Ikterus angenommen wird: Allergisierung - Hauterscheinungen, Alteration der Gallenkapillaren - intrahepatische Cholestase - Leberparenchymschädigung (8, 17, 11, 26, 21). Möglicherweise disponiert Lebererschädigung zu lebertoxischer Wirkung von WY. Bei keinem der Patienten mit normalen Leberwerten unter Medikation ist eine positive Leber-Gallen-Anamnese bekannt.

Im Gegensatz zu WY traten bei 46 Patienten unter SA weder Arzneimittalexantheme noch Cholestasen auf. In zwei Fällen stiegen GPT, GOT und SDH isoliert so weit an, daß direkte Leberparenchymschaden anzunehmen sind. Über deren Reversibilität kann noch nichts sicheres ausgesagt werden: einmal schienen die Werte unter Fortführung der Therapie wieder zu fallen, das andere Mal erst nach Absetzen der Therapie. Beide Patienten hatten keine positive Leber-Gallen-Anamnese. Bei vier anderen Patienten, bei denen eine Lebererschädigung anzunehmen ist, verlief die Therapie komplikationslos. Demnach kann vermutet werden, daß die Lebertoxizität von SA nicht wesentlich von der Leber Vorgeschichte abhängig ist.

ESUP (20) nimmt an, daß sich zwei Komponenten zum Vollbild

eines Phenothiazin-Ikterus addieren: eine mehr oder minder ausgeprägte direkte Lebertoxizität und eine allergische Schädigung der Gallenwege, die zu intrahepatischer Cholestase und damit indirekter Lebertoxizität führt. Demnach wären die pathologischen WY- und SA-Verläufe als Varianten jeweils einer dieser Komponenten zu betrachten.

Ein Vergleich der Ergebnisse mit der Lebertoxizität anderer trizyklischer Psychopharmaka ist leider nicht exakt möglich. Einerseits sind die hier untersuchten Kollektive relativ klein, andererseits wurde bisher überwiegend ohne systematische Registrierung der Transaminasen-, SDH-, AP- und Bilirubinwerte lediglich die klinische Ikterushäufigkeit angegeben, und zwar Werte um 1 % (20, 5, 6, 26, 23, 11). KRAMP (21) fand an 149 Patienten unter Imipramin und Amitriptylin in 2 Fällen schwach und in einem Fall stärker pathologische GPT-Aktivitäten. Möglicherweise liegt die Lebertoxizität von WY und SA über derjenigen bisher untersuchter trizyklischer Psychopharmaka. Endgültig können das erst ausgedehntere und vergleichbare Untersuchungen klären. Ein rationelles Verfahren zur Prüfung auf Lebertoxizität wird im Abschnitt "Schlußfolgerungen" vorgeschlagen.

Die Häufigkeitsänderungen von Serumwerten oberhalb der Norm sind kein geeignetes Maß der Lebertoxizität. Erstens ließ sich die Zunahme bei der GPT nicht sichern; dennoch traten in 2 von 46 Verläufen Leberkomplikationen auf. Zweitens zeigten GOT und SDH keine der GPT parallele Zunahme; in den pathologischen Verläufen verhielten sie sich aber gleichsinnig.

BEGLEITWIRKUNGEN IM SERUM

BILIRUBIN

SA bewirkt eine signifikante Senkung des direkten und indirekten Serumbilirubins ($p < 0,02$). Dieser Effekt beruht sehr wahrscheinlich auf der Konkurrenz um die Albuminbindung

zwischen SA und Bilirubin. Nach KRIEGLSTEIN und KUSCHINSKY (22) sind Promazin und Chlorpromazin in 4 %iger Rinderalbuminlösung bei Konzentrationen von 1 - 50 mg/ml zu 65 % bzw. 85 % an Albumin gebunden. Die Werte dürften für das Phenothiazin SA in der gleichen Größenordnung liegen. SCHOLTAN und GLOXHUBER (28) stellten eine Bilirubin-Eiweißbindung von über 99 % fest. Nach Zusatz von Gallensäuren nahm die Bindungskapazität um etwa $\frac{1}{3}$ ab. ALY et al. (1) berichten, daß häufig Pharmaka und Bilirubin in der Eiweißbindung interferieren; z. B. vermindert Tolbutamid die Bindungskapazität für Bilirubin und Bromsulphalein, wodurch die Serumeliminationsgeschwindigkeiten für diese Stoffe zunehmen. Erklärt wird dies damit, daß die Leber nur nicht-eiweißgebundenes Bilirubin bzw. Bromsulphalein ausscheiden kann, und daß die Geschwindigkeit der Elimination abhängig ist von der Konzentration des nicht-eiweißgebundenen Anteils dieser Stoffe. Die Serumbilirubin-Senkung durch SA wäre danach folgendermaßen zu deuten: SA vermindert die Bindungskapazität für Bilirubin. Dadurch steigt die Konzentration des nicht-eiweißgebundenen Bilirubins an, und die Eliminationsgeschwindigkeit der Leber für Bilirubin nimmt zu. Das freie (nicht-eiweißgebundene) Bilirubin sinkt ab bis sich ein neues Gleichgewicht zwischen dem Angebot an freiem Bilirubin und der Eliminationsgeschwindigkeit eingestellt hat. Im Ergebnis liegt dann der Serumgehalt an Bilirubin unter dem Ausgangswert.

Verschiedene Möglichkeiten kommen für die Erklärung der geringen oder ganz fehlenden Bilirubin-Senkung durch die Antidepressiva in Betracht: geringere oder fehlende Eiweißbindung, Überlagerung durch andere Effekte, z. B. Cholestase (WY?) oder Veränderungen des Serumeiweißbildes (HIPPIUS et al. (13)). Eine genauere Differenzierung ist nicht möglich und hätte wohl auch kaum praktische Konsequenzen.

ALKALISCHE PHOSPHATASE

Die unter den trizyklischen Psychopharmaka SA, BAY und MK auftretenden AP-Steigerungen sind den Beobachtungen von HIPPIUS

et al. (14, 15, 16) gegenüberzustellen: Phenothiazine, Reserpin und Imipramin bewirkten geringe AP-Steigerungen einzeln und in Kombination durchschnittlich um 10 - 25 % der Ausgangswerte. Die Steigerungen waren bei Imipramin stärker als bei Phenothiazinen und Reserpin. Den Anstiegen folgte kein Ikterus. Aufgliederung des Patientenguts nach Krankheiten ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Medikationen, Geschlechts- und Altersverteilungen ergab, daß die Steigerungen bei Hirnorganischen Psychosyndromen, Depressionen und Neurosen größer waren als bei Involutionspsychosen und Schizophrenien. Die Autoren brachten diese Medikament- und Morbus-abhängigen Änderungen mit der zentralen Wirksamkeit der Psychopharmaka in Zusammenhang. Diese Vermutung bestätigten sie in einer weiteren Untersuchung (18) an 232 Patienten, die wieder mit Phenothiazinen, Imipramin und Reserpin einzeln und in Kombination behandelt wurden: Aufgliederung nach Pharmakon, Morbus, Geschlecht, Geschlechts-Altersklassen und der Höhe der Ausgangswerte zeigte, daß die Krankheitsgruppen den vergleichsweise höchsten Einfluß auf das Ausmaß der AP-Steigerungen haben. In zweiter Linie beeinflussten die unterschiedlichen Strukturen der Medikamente die AP-Änderungen; höheres Alter und weibliches Geschlecht förderten die Anstiege, höhere Ausgangswerte bedingten vorübergehende Senkungen. Ein Stichprobenvergleich an 14 Patienten zeigte keinen Einfluß der Dosis.

Die Problematik dieser Befunde liegt einerseits darin, daß sie statistisch nicht gesichert sind, andererseits fehlt - wie auch in den eigenen Untersuchungen - die Behandlung verschiedener Krankheitsgruppen mit demselben Präparat oder einer Krankheitsgruppe mit verschiedenen Präparaten, so daß die Einflüsse von Morbus und Pharmakon nicht eindeutig getrennt werden können.

Die eigenen Ergebnisse scheinen die Befunde von HIPPIUS et al. nun insoweit zu bestätigen, als die Antidepressiva BAY und MK bzw. nicht-schizophrene Syndrome zu ausgeprägteren Anstiegen führen als das Phenothiazin SA bzw. schizophrene Syndrome. Anders zu beurteilen ist dagegen die Merkmalsabhängigkeit unter SA: Während insgesamt die Steigerungen zum 30. Tag am

größten sind, dominieren am 10. Tag und am 30. Tag die Anstiege in der Patientengruppe mit niedrigen Ausgangswerten und am 20. Tag bei den Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten. Patienten ohne Nebenwirkungen oder mit Ausgangswerten in den oberen Teilen des Normalbereichs haben keine sicheren AP-Änderungen. Auch die übrigen Merkmalsgruppen zeigen, wenn man das SA-Kollektiv um Patienten mit niedrigen Ausgangswerten oder Nebenwirkungen reduziert keine sicheren Änderungen mehr: weder bei männlichen oder weiblichen Patienten, noch bei einem Alter über oder unter 30 Lebensjahren, noch bei positivem oder negativem Therapieerfolg. (Die in Tab. 11 ange-deutete Dosisabhängigkeit im reduzierten SA-Kollektiv ist zu unsicher, als daß Schlüsse daraus zu ziehen wären.)

Man könnte meinen, daß die deutlichen AP-Anstiege nach niedrigen Ausgangswerten zufällig wären, weil die Wahrscheinlichkeit, daß auf Werte in unteren Normbereichen relativ höhere folgen, größer sei, als daß auf Werte in den oberen Normbereichen noch höhere Werte folgen. Dann müßten aber spiegelbildlich zu den signifikanten Steigerungen nach niedrigen Werten signifikante Senkungen nach höheren Werten zu beobachten sein. Das ist nicht der Fall. Die AP-Anstiege zum 10. und 30. Tag um 32 und 44 % der Leerwertstreuung sind also echte Medikamenteneffekte ($p < 0,02$), begünstigt durch niedrige Ausgangswerte oder eine andere dieser Patientengruppe gemeinsame Eigenschaft. Weder bestimmte Qualitäten von Antrieb und Stimmung, noch einzelne psychopathologische Syndrome, noch Therapieerfolge oder Nebenwirkungen kommen als solche Eigenschaft in Frage. Zusammenhänge zwischen AP-Anstiegen nach niedrigen Ausgangswerten und zentralen Wirkungsmechanismen der SA-Medikation sind also mit den vorliegenden Untersuchungen nicht zu begründen.

Für die AP-Anstiege nach Nebenwirkungen ist ein Zusammenhang mit einer überwiegend zentralen Wirkungskomponente nicht ohne weiteres auszuschließen. Es muß aber berücksichtigt werden, daß die Nebenwirkungen zwischen 3. und 13. Tag auftraten, während die AP erst zum 20. Tag angestiegen ist. Die Vorstellung, daß SA in vegetativen oder extrapyramidalmotorischen

Zentren des ZNS zu einer Störung des Zellstoffwechsels führe, die sich in Serum-AP-Anstiegen ausdrücken und Dysfunktionen des Vegetativums oder der Motorik bedingen könne, hat danach wenig Wahrscheinlichkeit. Zu erwägen ist noch eine zentrale Temperatursenkung durch SA: besonders ausgeprägt in der Patientengruppe mit anderen vegetativen Nebenwirkungen, könnte sie zu einer Verminderung der Eliminationsgeschwindigkeit plasmaunspezifischer (12) Enzyme führen. (Für Chlorpromazin hält HESS (12) eine solche Deutung für vertretbar.) Temperaturänderungen wurden zwar nicht untersucht, aber die Deutung wäre ohnehin unzureichend, weil für andere Serumenzyme der AP vergleichbare Änderungen nicht gesichert werden konnten.

Da zentrale Effekte als Ursache der Serum-AP-Anstiege nicht zu begründen sind, ist nach anderen Erklärungen zu suchen. Grundsätzlich kommen folgende Möglichkeiten in Frage: Erhöhung des Enzymflusses aus den Zellen ins Serum, Erhöhung der Aktivität der einzelnen AP-Moleküle im Plasma, Verminderung der Eliminationsgeschwindigkeit. Nach HESS (12) werden plasmaunspezifische Enzyme vermutlich intravasal, extrazellulär abgebaut; für Änderungen der Kinetik dieses Vorganges bestünde bisher kein sicherer Anhalt. In Zusammenhang mit den anderen Möglichkeiten Serumaktivitäten zu erhöhen sind die Experimente von de WAART et al.(29) interessant: Chlorpromazin erhöht in vivo und in vitro die bei neutralem pH gemessene Phosphatase-Aktivität in Gewebshomogenaten von Rattenhirn, -leber und -niere bis auf 160 % des Ausgangswertes. Im Gegensatz zu Detergentien, die subzelluläre Strukturen zerstören, ist durch Chlorpromazin die Phosphatase-Aktivität nur im Zentrifugat - nicht im Überstand - der zentrifugierten Gewebshomogenate erhöht. Die Autoren vermuten, daß Chlorpromazin strukturegebundene normalerweise maskierte Phosphatase aktiviert. Diese Befunde legen die Vermutung nahe, daß die Serum-AP-Anstiege durch SA nicht auf vermehrtem Zustrom aus den Zellen sondern auf direkter Steigerung der Aktivität der einzelnen Enzymmoleküle im Serum beruhen. SA steigerte die AP-Aktivität vor allem bei Ausgangswerten im unteren Normalbereich; dies könnte damit erklärt werden, daß bei niedrigen Ausgangswerten

ein relativ größerer Teil der potentiellen Aktivität maskiert ist als bei mittleren und höheren Ausgangswerten. Zum 20. Tag scheinen die AP-Anstiege weniger von niedrigen Ausgangswerten als von dem Auftreten von Nebenwirkungen abhängig zu sein. Für diesen statistischen Zusammenhang ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse und Überlegungen keine plausible Erklärung möglich. Da außerdem der Begriff Nebenwirkungen heterogen gebraucht wurde (vgl. Abschnitt "Methodisches Vorgehen, Begleitwirkungen"), ist es wohl gerechtfertigt, diesen Zusammenhang als Zufallsbefund zu werten.

Die AP-Änderungen durch Antidepressiva können im Vergleich zu SA folgendermaßen interpretiert werden: Niedrige Ausgangswerte in den HT-, BAY- und MK-Kollektiven sind etwa gleich häufig wie im SA-Kollektiv. BAY und MK bedingen aber wesentlich intensivere AP-Aktivierungen als SA. HT bewirkt keine signifikanten Anstiege. Da sich die Krankheitsverteilungen in den antidepressiv behandelten Kollektiven ähneln, dürften die Unterschiede auf den strukturellen Differenzen der Substanzen beruhen: die AP-aktivierende Wirkung ist bei Antidepressiva vom Amitriptylin-Typ größer als beim Phenothiazin SA; bei HT fehlt sie offenbar ganz. Im WY-Kollektiv liegt kein Ausgangswert im unteren Teil des Normalbereichs; es dürfte nach der Hypothese also zu keinen signifikanten AP-Anstiegen kommen. Da die AP zum 10. Tag erheblich stärker ansteigt, als unter den anderen Pharmaka und zum 20. Tag wieder absinkt, ist nicht auszuschließen, daß die Anstiegssacke durch vorübergehende Zellschädigungen entstanden ist; sie könnten im System der kleinen Gallenwege aufgetreten sein. Dann wäre dies eine Bestätigung der in der Kasuistik (Fall I) beschriebenen indirekt-lebertoxischen Wirkung von WY: nur in Einzelfällen würde die relativ häufige Gallenwegsschädigung solche Ausmaße annehmen, daß Cholestase und Leberparenchymschädigungen auftreten. Die AP-Anstiege wären dann Ausdruck von Nebenwirkungen der Pharmakotherapie; da die mögliche gewebliche Herkunft der AP aber ungewiß ist, sind sichere Deutungen nicht möglich.

GLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE

Nur unter WY steigen die Transaminasen zum 20. Tag deutlich an. In Zusammenhang mit den AP-Änderungen und den fehlenden Bilirubinsenkungen unter WY könnte die Zunahme der Transaminasenaktivitäten als Ausdruck diskreter Parenchymschädigungen in der Folge von Gallenwegsschädigungen mit Cholestase aufgefaßt werden. Diese Deutung ist aber kaum damit zu vereinigen, daß bei 16 gleichzeitig unter WY-Therapie durchgeführten Bestimmungen von AP, GPT, GOT und GB die Richtungen der Serumänderungen in weniger als der Hälfte der Fälle übereinstimmten (Tab. 14); außerdem verhielten sich nur bei drei Bestimmungen die Änderungen aller Serumbestandteile gleichsinnig. Es ist also eher anzunehmen, daß die systematischen

	Richtung der Serumänderungen	
	gleichsinnig	gegensinnig
AP - GB	5	11
GB - GPT, GOT	7	9
AP - GPT, GOT	8	8
Summe	20	28

Tab. 14: Richtungen der Serumänderungen bei 16 gleichzeitig durchgeführten Bestimmungen an 9 Patienten unter WY.

Serumänderungen unter WY unabhängig voneinander auftraten und also nicht in Analogie zur Kasuistik (Fall I) interpretiert werden können.

In Übereinstimmung mit den an Phenothiazinen gewonnen Ergebnissen von BENGZON et al. (2) erhöhen die trizyklischen Psychopharmaka vom klassischen Typ (BAY, MK, SA) die GPT-Aktivitäten nur unwesentlich. HT dagegen scheint die Transaminasenaktivitäten herabzusetzen. Die Änderungen deuten auf unspezifische Effekte der Medikationen, ähnlich den intravasalen Wirkungen auf die AP-Aktivität; grundsätzlich wird die Erklärung bestätigt durch eine Beobachtung von BICKEL (3), nach der Imipramin und Desimipramin die GPT-Aktivität hemmen.

HÄUFIGKEITSVERGLEICH UND SERUMBEGLEITWIRKUNGEN

Die unter SA beobachteten Häufigkeitsänderungen von Werten oberhalb der Norm scheinen lediglich Ausdruck der Serumbegleitwirkungen zu sein. Die AP zeigt keine Änderungen, weil bei mittleren und hohen Ausgangswerten keine AP-Steigerungen mehr auftraten und bei niedrigen Ausgangswerten die Steigerungen durchschnittlich 44 % der Leerwertstreuungen nicht überschritten. Die Senkung von übernormalen Bilirubinkonzentrationen entspricht der generellen Bilirubinsenkung unter SA. In der Paaranalyse und im Häufigkeitsvergleich zeigt von den Leberenzymen nur die GPT einigermaßen regelmäßige Aktivitätssteigerungen.

BESTIMMUNGSMETHODE UND SERUMBEGLEITWIRKUNGEN

Inwieweit Serumbegleitwirkungen in den vorliegenden Untersuchungen erfaßt werden konnten, hängt auch von der Genauigkeit der angewandten Bestimmungsmethoden ab: Je geringer der kleinste Abstand zweier durch Messung unterscheidbarer Werte ist, desto größer ist das Auflösungsvermögen der Bestimmungsmethode. Je größer das methodische Auflösungsvermögen ist, desto eher können geringe Serumänderungen erfaßt werden und desto kleiner können die Bestimmungskollektive dafür sein.

	Leerwerte innerhalb der Norm	Meßorte innerhalb der Norm	Meßorte innerhalb der Norm Leerwerte innerhalb der Norm
AP	80	≥ 53	≥ 0,66
GPT	80	5	0,06
GOT	76	5	0,07
SDH	53	9	0,17
GB	78	≥ 43	≥ 0,55

Tab. 15: Methodisches Auflösungsvermögen der Serumbestimmungen.

Auch ohne genauer auf die Bestimmungsmethoden einzugehen, läßt sich ein hinlängliches Maß des methodischen Auflösungs-

vermögens gewinnen: das Verhältnis von der Zahl der Meßsorte innerhalb des Normalbereichs zur Zahl aller Leerwerte innerhalb des Normalbereichs. Für die Leberenzyme ließen sich aus den Arbeitsanweisungen zu den Testkombinationen leicht die Zahlen aller möglichen Meßsorte innerhalb der ermittelten Normalbereiche entnehmen. Für AP und GB wurden die tatsächlichen Meßsorte innerhalb der Norm ausgezählt; diese Zahlen sind kleiner oder allenfalls gleich den Zahlen der möglichen Meßsorte.

Tab. 15 zeigt, daß das methodische Auflösungsvermögen der AP- und GB-Bestimmungen mindestens drei- bis zehnmal so groß ist wie das der Leberenzymbestimmungen. Wenn also eindeutige pharmakogene Änderungen der Leberenzymaktivitäten nicht festzustellen waren, darf daraus nicht geschlossen werden, daß diese tatsächlich nicht aufgetreten seien. Bei verfeinerter Meßtechnik und sonst gleichem Vorgehen wäre durchaus mit der Feststellung von Aktivitätsänderungen zu rechnen, die prinzipiell den Serum-AP-Anstiegen ähnlich sein dürften.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

LEBERTOXIZITÄT

Die Berechnung der mittleren Paardifferenzen der Serumenzymaktivitäten hat gezeigt, daß bei therapeutischer Dosierung Zelluntergänge oder -funktionsstörungen nicht obligat zum Wirkungsbild der hier untersuchten Psychopharmaka gehören, jedenfalls nicht, soweit solche Wirkungen durch die hier vorgenommenen Enzymbestimmungen sicher erfaßt werden können. In Einzelfällen ist dagegen durchaus mit Zelltoxizität zu rechnen (Kasuistik). Insbesondere bei Medikation von WY und SA sind mögliche Leberschädigungen nicht ausgeschlossen. WY sollte bei positiver Leber-Gallen-Anamnese vorläufig nicht verordnet werden; bei SA bestehen in dieser Hinsicht zunächst

keine Bedenken.

Falls die Prüfpräparate therapeutisch Vorteile gegenüber bereits eingeführten Präparaten haben sollten, wird bei der Indikationsstellung auch die Häufigkeit, Intensität und Genese von Leberschädigungen im Vergleich zu eingeführten Präparaten zu berücksichtigen sein. Dafür wäre es wünschenswert, die vorliegenden Untersuchungen auf wenigstens 100 Patienten je Präparat auszudehnen. Als Vergleichsstandard müßten entsprechende Untersuchungen z. B. an Perazin und Amitriptylin durchgeführt werden. Um ausreichende Patientenzahlen in genügend kurzer Zeit zu untersuchen, wäre die Zusammenarbeit mehrerer Kliniken erforderlich (wie sie bereits 1964 vom NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (23) zur Feststellung der Ikterushäufigkeit praktiziert wurde). In Fortführung des eigenen Untersuchungsplans kann folgendes methodische Vorgehen vorgeschlagen werden:

GPT-Bestimmungen vor Therapie und mindestens wöchentlich während der Therapie; bei verdächtigen Aktivitäten Kontrollbestimmung.

Differenzierung bei zweimal verdächtigen oder einmal pathologischen GPT-Aktivitäten nach

Organ = GPT, GOT, Glutamatdehydrogenase oder SDH (27)

Gallenwegsbeteiligung = AP, Leuzinaminopeptidase (30)

Cholestase = Bilirubin, Cholesterin

Funktion = Serum-Cholinesterase (30), Gesamteiweiß,

Elektrophorese, Gerinnungsfaktoren, Bromsulphaleintest.

Ausmaß und Reversibilität von Leberschädigungen können an der enzymologischen Verlaufskontrolle abgelesen werden.

Bei Auftreten einer Leberkomplikation muß die Therapie auf ein strukturell verschiedenes Präparat umgestellt werden.

Nach schwerem Verlauf ist zum Ausschluß einer Dauerschädigung eine Leberbiopsie zu erwägen. Patienten mit pathologischen Leerwerten sollten von der Untersuchung ausgenommen werden. - Bei diesem Vorgehen können die Präparate nach folgenden Kriterien verglichen werden:

Häufigkeit hepatothogener pathologischer GPT-Aktivitäten, Genese,

Funktionsausfälle und

Reversibilität nach Absetzen der Therapie.

BEGLEITWIRKUNGEN IM SERUM

In Übereinstimmung mit Befunden in der Literatur (14, 15, 16, 18, 19, 3, 22) ergibt auch die vorliegende Untersuchung, daß unter der Medikation von trizyklischen Psychopharmaka systematisch Änderungen der Konzentration von Serumbestandteilen und der Aktivität von plasmaunspezifischen Enzymen auftreten können: unter BAY, MK und SA sank die Serumbilirubinkonzentration und stieg die Serumaktivität der AP. Das Ausmaß dieser Änderungen blieb im Bereich der Leerwertstreuungen.

Der Einfluß der drei genannten Prüfpräparate auf die Kinetik des Serumbilirubins ist hinreichend erklärbar mit einer Konkurrenz zwischen Pharmakon und Bilirubin um die Serumeiweißbindung (s. S. 31). Daraus ergibt sich eine praktische Konsequenz für Fälle von Hyperbilirubinämie: Wenn der Exkretionsmechanismus der Leber für Bilirubin bereits ausgelastet ist, werden diese Medikamente nicht zu einer Erniedrigung des Gesamtbilirubins führen können, sondern durch kompetitive Verdrängung den Anteil an nicht-eiweißgebundenem Bilirubin erhöhen. Dadurch würde nach ALY et al. (1) bei konstantem Serumbilirubinspiegel die Zelltoxizität des Bilirubins erhöht. Man sollte die Präparate bei Hyperbilirubinämie also nicht ohne weiteres verordnen.

Der pharmakogene Anstieg der Serumaktivität der AP kann verschieden interpretiert werden:

erstens als Zunahme der Enzymquantität im Serum. Dies wäre dann Ausdruck vermehrter Permeabilität der Zellmembranen oder einer Zunahme der Gewebsmauserung oder einer Abnahme der Eliminationsgeschwindigkeit; eine direkte experimentelle Bestätigung solcher Wirkungen der Psychopharmaka ist derzeit in der Literatur nicht beschrieben.

zweitens als intravasale Steigerung der Enzymaktivität bei konstanter Enzymquantität; diese Hypothese wird in Anlehnung

an tierexperimentelle Studien von DE WAART et al. (30) in der vorliegenden Arbeit entwickelt (s. S. 35).

drittens als Ausdruck zentraler Wirkungsmechanismen der Psychopharmaka im Sinne von HIPPIUS et al. (18); dies ist wenig wahrscheinlich, weil statistische Zusammenhänge zwischen einzelnen Wirkungskomplexen der Psychopharmakotherapie und den systematisch auftretenden Begleitwirkungen im Serum nicht zu sichern waren.

Für eine definitive Deutung des Befundes müßten weitere Grundlagenuntersuchungen vorliegen.

Pharmakogene Einflüsse auf die Serumaktivität der Transaminasen waren statistisch nicht gesichert; dies lag möglicherweise am geringen Auflösungsvermögen der Bestimmungsmethode, so daß nicht ausgeschlossen werden kann, daß sich bei differenzierterer Methodik nicht auch für die Serumtransaminasen pharmakogene Aktivitätsänderungen sichern lassen könnten.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Es war die Frage zu klären, ob unter Psychopharmakotherapie Änderungen von Serummeßwerten auftreten, die auf Lebertoxizität oder auf Serumbegleitwirkungen der Medikation hinweisen.

2) Bei insgesamt 86 Patienten wurden folgende Prüfpräparate angewandt: Wyeth WY-3263 (10 Pat.), Bayer BAY-1521 (12 Pat.), Merck MK-741 (11 Pat.) und HT-3261 (7 Pat.), Siegfried SA-124 (46 Pat.); vor und während der maximal 30-tägigen klinischen Erprobung wurden am 10., 20. und 30. Therapietag AP, GPT, GOT, SDH und Bilirubin im Serum bestimmt.

3) Die enzymologische Diagnostik ergab in drei von 86 Fällen Lebertoxizität:

Wyeth WY-3263: in einem Fall beginnende Cholestase mit Parenchymschädigung; gleichzeitig Arzneimittalexanthem; nach Absetzen der Therapie reversibel; (Lebervorschädigung?).

Siegfried SA-124: in zwei Fällen geringe direkte Parenchymschädigungen; reversibel im ersten Fall noch unter Therapie, im zweiten Fall nach Absetzen der Therapie.

4) Signifikante Serumbegleitwirkungen ($p < 0,02$) traten unter Bayer BAY-1521, Merck MK-741 und Siegfried SA-124 auf: AP-Anstiege um 20 - 80 % der Leerwertstreuung, Bilirubinsenkungen um 32 - 54 % der Leerwertstreuung.

5) Aus den Ergebnissen werden folgende Schlüsse gezogen:

Lebertoxizität: weitere Untersuchungen sind notwendig; dafür wird eine systematische Kombination bestimmter Laborverfahren vorgeschlagen.

Serumbegleitwirkungen: als Ursachen werden für die Bilirubinsenkungen eine Konkurrenz um die Serumweißbindung und für die AP-Anstiege ein intravasaler Einfluß auf die Enzymaktivität bei konstanter Enzymquantität diskutiert. Aufschluß über zentrale Wirkungsmechanismen der Psychopharmaka ist von den untersuchten Begleitwirkungen im Serum nicht zu erwarten.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ALY, F.W., BRAUN, H.J., HADAM, W.R. u. KALLEE, E.:
Zur Bedeutung der Eiweißvehikelfunktion.
Bericht über ein Internationales Symposium am 13./14. Sept.
1968 Tübingen. *Arzneim.-Forsch.* 18, 1467 - 1482 (1968)
- 2) BENGTZON, A., HIPPIUS, H. u. KANIG, K.:
Veränderungen einiger Serumfermente während der psychiatrischen Pharmakotherapie.
Deutsch. Med. J. 17, 217 - 223 (1966)
- 3) BICKEL, M.H.:
Untersuchungen zur Biochemie und Pharmakologie der Thymoleptika.
Fortschr. d. Arzneim.-Forsch., JUCKER, E. (Hrsg.), 11, 128/131 (1968)
- 4) BLOOM, J.B.:
Effect on the Liver of Long-Term Tranquilizing Medication.
Amer. J. Psychiat. 121, 788 - 797 (1965)
- 5) CAFFEY, E.M., KLETT, C.J.:
Side Effects and Laboratory Findings During Combined Drug Therapy of Chronic Schizophrenics.
Dis. Nerv. Syst. 22, 370 - 375 (1961)
- 6) CAFFEY, E.M., ROSENBLUM, M.P., KLETT, C.J.:
Side Effects and Laboratory Findings in a Study of Anti-Depressant Drugs.
Dis. Nerv. Syst. 23, 444 - 449 (1962)
- 7) CAVALLI-SFORZA, L.:
Grundbegriffe der Biometrie.
Gustav Fischer Verl., Stuttgart 1964
- 8) DEGWITZ, R.:
Leitfaden der Psychopharmakologie.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1967
- 9) DEVORE, J.K., DAUGHERTY, C., SCHNEIDER, E.M.:
The Effect of Chlorpromazine on Hepatic Function and Morphology.
Gastroenterology 31, 391 - 398 (1956)
- 10) ERDMANN-MÜLLER, G.J.:
Bestimmung der alkalischen und sauren Serumphosphatase.
Arbeitsanweisungen zum Photometer "Eppendorf"

- 11) HÄFNER, H.:
Komplikationen der Behandlung mit Neuroleptika in der Klinik.
in: KRANZ, H., HEINRICH, K. (Hrsg.): Begleitwirkungen und Mißerfolge psychiatrischer Pharmakotherapie. Georg Thieme Verl., Stuttgart 1964
- 12) HESS, B.:
Enzyme im Blutplasma.
in der Reihe: Biochemie und Klinik. Hrsg.: WEITZEL, G., ZÖLLNER, N.. Georg Thieme Verl., Stuttgart 1966
- 13) HIPPIUS, H., KANIG, K. u. SELBACH, H.:
Das Serum-Eiweißbild bei Psychosen vor und während der Pharmakotherapie.
Klin. Wschr. 36, 530 - 535 (1958)
- 14) HIPPIUS, H., KANIG, K. u. SELBACH, H.:
Über Auftreten und Ursachen der Aktivitäts-Änderungen der Alkalischen Phosphatase während der Pharmakotherapie der Psychosen.
Klin. Wschr. 36, 417 - 424 (1958)
- 15) HIPPIUS, H. u. KANIG, K.:
Humorale Veränderungen während der psychiatrischen Therapie mit N-3'-(1"-Methyl-4"-piperazinyl)-propyl-phenothiazin.
Arzneim.-Forsch. 8, 745 - 750 (1958)
- 16) HIPPIUS, H., KANIG, K. u. SELBACH, H.:
Humorale Veränderungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie.
Med. Exp. 2, 110 - 122 (1960)
- 17) HIPPIUS, H.:
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka.
Internist 1, 453 - 460 (1960)
- 18) HIPPIUS, H., KANIG, K. u. SELBACH, H.:
Zur Spezifität der Serumphosphatase-Veränderungen während der Behandlung mit Psychopharmaka.
Neuropsychopharmacology, Vol. 2, S. 244 - 250; Proceedings of the Second Meeting of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Basle July 1960; Hrsg. ROTHLIN, E.. Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York-Princeton 1961
- 19) HIPPIUS, H., KANIG, K. u. SELBACH, H.:
Humorale "Nebenwirkungen" der psychiatrischen Pharmakotherapie.
in: KRANZ, H., HEINRICH, K. (Hrsg.): Begleitwirkungen und Mißerfolge psychiatrischer Pharmakotherapie. Georg Thieme Verl., Stuttgart 1964
- 20) KEUP, W.:
Effect of Phenothiazine Derivates on Liver Function.
Dis. Nerv. Syst. 20, 161 - 175 (1959)
- 21) KRAMP, J.L.:
Glutamic-Pyruvic-Acid-Transaminases During Treatment with Amitriptyline and Imipramine.
Acta Psychiat. Scand. 43, 1 - 7 (1967)

- 22) KRIEDELSTEIN, J. u. KUSCHINSKY, G.:
Quantitative Bestimmung der Eiweißbindung von Pharmaka durch
Gelfiltration.
Arzneim.-Forsch. 18, 287 - 289 (1968)
- 23) NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH, Psychopharmacology
Service Center, Collaborative Study Group:
Phenothiazine Treatment in Acute Schizophrenia. Effectivness.
Arch. Gen. Psychiat. 10, 246 - 261 (1964)
- 24) RAUEN, M.H.:
Biochemisches Taschenbuch. Bd.2
Springer Verl., Berlin-Göttingen-Heidelberg-New Yorck 1964
- 25) RICHTERICH, R.:
Klinische Chemie. Theorie und Praxis.
Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1965
- 26) SCHENKER, E.:
Phenothiazine und Azaphenothiazine als Heilmittel.
Fortschr. d. Arzneim.-Forsch., Hrsg. JUCKER, E., 2, 319 (1963)
- 27) SCHMIDT, E. u. SCHMIDT, F.W.:
Enzym-Fibel. Praktische Enzym-Diagnostik.
Boehringer Mannheim GmbH 1966
- 28) SCHOLTAN, W. u. GLOXHUBER, C.:
Die Eiweißbindung von Bilirubin und Bromsulphalein.
Arzneim.-Forsch. 16, 520 - 521 (1966)
- 29) de WAART, C., SIETSMA, J.H., FERWERDA, W., BROGT, T.M.:
Action of Chlorpromazine on Non-specific Phosphatase Bound
to Membranes in Brain Tissue of the Rat.
Nature, 212, 848 - 849 (1966)
- 30) WEBER, H. u. WEGMANN, T.:
Atlas der klinischen Enzymologie.
Georg Thieme Verl. Stuttgart 1968

ANHANG

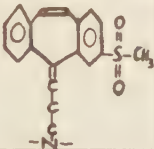
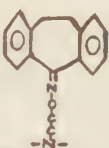
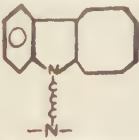
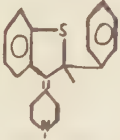
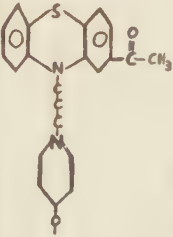
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

AP	Alkalische Phosphatase
AW-a	Ausgangswerte der AP niedrig
-b	" " " mittel
-c	" " " hoch
BAY	Bayer BAY-1521
DB	Direktes Bilirubin
Δx	mittlere Paardifferenz
Do-x	Dosierung niedrig
-y	" mittel
-z	" hoch
≤ 30	Lebensalter unter 30 Jahren
≥ 30	" über und gleich 30 Jahren
GB	Gesamtes Bilirubin
GOT	Glutamat - Oxalazetat - Transaminase
GPT	" - Pyruvat - "
HT	Merck HT-3261
IB	Indirektes Bilirubin
KG	Krankengeschichte
m.%	maximale mittlere Abweichung in % der Leerwert- streuung
MK	Merck MK-741
n	Stichprobenumfang
n'	Zahl der Paardifferenzen ungleich Null
0/10,20..	Paardifferenzen vom Leerwert zum 10., 20. und 30. Therapietag
NW -	Patienten, bei denen keine Nebenwirkungen auftraten
NW +	" " " Nebenwirkungen auftraten
p $\leq 0,10$	zweiseitige Überschreitungswahrscheinlichkeit (10%)
p $\leq 0,02$	" " (2%)
SA	Siegfried SA-124
SDH	Sorbit-Dehydrogenase
TE -	Patienten ohne Therapieerfolg
TE +	Patienten mit Therapieerfolg
WY	Wyeth WY-3263

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abb.	1) Pathologische Verläufe.....	19
"	2) Relative Verteilung einzelner Merkmalsgruppen....	28
Tab.	1) Entstehung der Präparate-Kollektive.....	7
"	2) Geschlechts-, Alters- und Krankheitsverteilung der Präparate-Kollektive.....	8
"	3) Alters-, Geschlechts- und Krankheitsverteilung des Normbestimmungskollektivs.....	11
"	4) Dosierungsgruppen des SA-Kollektivs.....	15
"	5) AP-Ausgangswertgruppen.....	15
"	6) Mittelwerte, Streuungen und Normalbereiche.....	17
"	7) Häufigkeitsvergleich von Werten oberhalb der Norm im SA-Kollektiv.....	22
"	8) Paardifferenzen und Wilcoxon-test im SA-Kollektiv.....	22
"	9) Abhängigkeit der Serumänderungen von verschiede- nen Merkmalsgruppen im SA-Kollektiv.....	23
"	10) Merkmalsabhängigkeit und Zeitgang der AP-Ände- rungen im SA-Kollektiv.....	24
"	11) AP-Änderungen in SA-Merkmalsgruppen nach Aus- schluß niedriger Ausgangswerte und Neben- wirkungen.....	25
"	12) Differenzierung der AP-Änderungen bei niedri- gen Ausgangswerten und Nebenwirkungen.....	26
"	13) Paardifferenzen und Wilcoxon-test bei den Antidepressiva.....	27
"	14) Richtungen der Serumänderungen unter WY.....	37
"	15) Methodisches Auflösungsvermögen.....	38
"	16) Struktur und Pharmakologie der Prüfpräparate.....	49

VERZEICHNIS DER PRÜFPRÄPARATE

Präparat	Struktur	Verwandte Präparate		Indika- tion	Dosis (mg/d.)
		struktu- rell	pharmako- logisch		
Merck MK-741		Amitrip- tylin	Imipramin/ Phenothia- zin/ Tranqui- lizer	Anti- depres- siva	300 - 500
Bayer BAY-1521		Amitrip- tylin	Amitrip- tylin/ Dibenz- epin		150 - 200
Wyeth WY-3263		./.	Amitrip- tylin		60 - 90 - 120
Merck HT-3261		./.	Imipramin		150 - 200
Siegfried SA-124		Properi- ziazin	Promazin/ Chlor- promazin	Neuro- lep- tikum	300 - 600

Tab. 16: Struktur und Pharmakologie der Prüfpräparate.

Herrn Prof. Dr. H. Helmchen danke ich für die Anregung der Arbeit, für die Hilfe in organisatorischen Fragen und für die Durchsicht des Manuskripts.

Den Mitarbeitern der Universitätsnervenklinik sind die systematische Durchführung der Serumuntersuchungen und interessante Beiträge zur Diskussion der Ergebnisse zu danken.

Vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation an der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz (Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Fuchs) wurde ich in statistischen Fragen beraten.

Der Fa. Boehringer Mannheim GmbH verdanke ich Literaturhinweise zur klinischen Enzymologie.

